

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

Über cerebrale Eisenablagerungen bei
Huntingtonscher Chorea im Vergleich zu anderen
extrapyramidalen Erkrankungen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hilka Schwietzer

aus Hamburg

Marburg 1973

Druck : Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

Über cerebrale Eisenablagerungen bei
Huntingtonscher Chorea im Vergleich zu anderen
extrapyramidalen Erkrankungen

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Hilka Schwietzer

aus Hamburg

Marburg 1973

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 21. 8. 1973

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. H. Oepen

Correferent: Prof. Dr. G. Ludwig

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1. 1 Physiologische Eisenbefunde im Gehirn	2
1. 2 Eisenbefunde bei Huntingtonscher Chorea	4
1. 3 Problemdefinition	6
2. Eigene Untersuchungen	7
2. 1 Material	7
2. 2 Methode	9
2. 3 Ergebnisse	12
3. Abschließende Besprechung	35
4. Zusammenfassung	44
5. Literatur	45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit Huntingtonscher Chorea werden nicht selten Beschwerden geäußert und Symptome beobachtet, die auf eine unzureichende Hirndurchblutung schließen lassen: Konzentrationsschwäche, Verlust der Merkfähigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ohnmachtsanwandlungen, rasche Ermüdbarkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit. Dem entspricht die Häufigkeit relativ niedriger Blutdruckwerte und eine auffällig geringe Sklerosierung der Gefäßwände (OEPEN).

Sofern es in diesem Zusammenhang zu schweren hypoxämischen Zuständen kommt, sollten die dafür charakteristischen hirnpathologischen Befunde nachweisbar sein. Dies ist auch gelegentlich der Fall. So wurden Erweichungsherde, Nekrosen, Calcifikationen und ähnliche Veränderungen in verschiedenen Hirngebieten beobachtet, die als Zeichen einer mehr oder weniger lange bestehenden Hypoxämie zu deuten sind (HALLER-VORDEN).

Auf eine weitere Veränderung des normalen Hirnschnittbildes, eine starke Zunahme des Eisens in Glia- und Nervenzellen, vor allem des Corpus striatum wiesen als erste TERPLAN (1924) und METZ (1926) hin. OEPEN beobachtete bei histochemischen Vergleichsuntersuchungen, daß dieses Eisen vorwiegend in 3-wertiger, kaum in 2-wertiger Form abgelagert ist - hielt diesen Befund aber für möglicherweise methodisch bedingt. Jedenfalls ergibt sich auch daraus die Frage nach der Bedeutung von (kreislaufabhängigen?) Redoxprozessen bei der Manifestation der Huntingtonschen Chorea - und die weitere Frage nach ähnlichen Befunden bei anderen Hirnerkrankungen und nach deren Pathogenese.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es deshalb festzustellen, ob sich auch bei den mit der Huntingtonschen Chorea

"verwandten" Erkrankungen wie Chorea gravidarum, Chorea minor, Subchorea, Paralysis agitans und extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen nach Encephalitis eine Vermehrung des Gehirneisens, speziell im Corpus striatum, findet - oder ob sich charakteristische Differenzen nachweisen lassen. Eine Voraussetzung zur Erreichung dieses Zieles ist zunächst die Kenntnis der normalen Verhältnisse.

1. 1 Physiologische Eisenbefunde im Gehirn

SPATZ (1922) unterscheidet nach der Schnelligkeit des Eintritts und der Intensität der Eisenreaktion an unfixiertem Hirnmaterial vier Gruppen von eisenhaltigen Zentren. Die erste Gruppe wird vom Globus pallidus und der Substantia nigra gebildet. An zweiter Stelle stehen Nucleus ruber, Nucleus dentatus, Corpus subthalamicum und Corpus striatum. Thalamus, Corpora subthalamica, Großhirnrinde und Kleinhirnrinde, in denen noch eine deutliche Eisenreaktion nachweisbar ist, stellen die dritte Gruppe dar. Die vierte Gruppe, zu der untere Olive, Spinalganglien und Rückenmarksgrau gehören, zeigt keinen deutlich positiven Ausfall der Eisenreaktion mehr.

Im mikroskopischen Schnitt unterscheidet man mit dem gleichen Autor (a-c):

- a) eine "diffuse Reaktion" bzw. "diffuse Durchtränkung" des Hirngewebes und/oder eine stärkere Färbung bestimmter Gewebsbestandteile (bei der diffusen Durchtränkung soll es sich um eine Eisenspeicherung in hochdisperser Lösung handeln, im letzteren Fall um artefizielle Momente oder Schädigung der betreffenden Zellen) - und
- b) eine "feingranuläre Speicherung" des Eisens im Cytoplasma ektodermaler Gewebelemente, besonders der Gliazellen (normalerweise nur in den Zentren der ersten Gruppe und im Striatum). Auch die "großen" Nervenzellen der genannten Zentren - und "nur diese", betont SPATZ - können eisen-

haltige Cytoplasmagranula enthalten. MÜLLER bestätigte 1922 diese Angaben mit dem Zusatz, daß das Eisen in den Nervenzellen doch konstanter feststellbar sei als SPATZ annehme, und daß auch im Putamen eisenhaltige Granula in Nervenzellen zu finden seien, wo SPATZ keine sah.

- c) Eisenhaltiges Pigment mit gröberen und unregelmäßigeren, vorzugsweise an mesodermalen Gewebelementen abgelagerten Körnchen, die in Brocken meist perivaskulär angehäuft sind, deutet SPATZ als Abbauprodukt des eisenhaltigen Gewebes.
- d) Als eine vierte Form des physiologischen Gehirneisens muß heute noch das an Zellhämine gebundene "Fermenteisen" genannt werden.

Vergleichende Eisenbestimmungen von STEIN (1923) ergaben, daß das extrapyramidal-motorische System (EPMS) als Ganzes doppelt soviel Eisen beherbergt wie die Rinde des Frontallappens. Dabei lag der Eisengehalt im EPMS bei etwa 2,5 mg/20 g, in der Rinde des Frontallappens bei 1,1 mg/20 g Hirnsubstanz. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist der Eisengehalt der verschiedenen Zentren wesentlich geringer als beim Erwachsenen. Im Senium findet sich dagegen eine vermehrte diffuse Durchtränkung und eine Eisenspeicherung in der Oligodendroglia, besonders in den stärker markhaltigen Rindenschichten (GELLERSTEDT).

Die Ermittlungen von LEEMANN und PICHLER (1941) über die weitgehende Parallelität zwischen Laktoflavin- und Eisengehalt in einzelnen menschlichen Hirnteilen legen es nahe, an eine Funktion des Gehirneisens im Rahmen der Zellatmung zu denken. Dem widerspricht jedoch, daß bei niederen Säugern und menschlichen Neugeborenen eine deutliche Diskrepanz zwischen Eisenreichtum und Laktoflavingehalt besteht. Berechnungen zeigten zudem, daß das physiologische Gehirneisen nicht mit dem Fermenteisen der Warburgschen Atmungsenzyme gleichgesetzt werden kann (W. SCHOLZ).

Die weitgehende Unabhängigkeit des Gehirneisens von den Eisenreserven des Körpers wird von VOLLAND und PRIBILLA (1955) be-

tont. Schon SPATZ vermutete, daß das Gehirneisen nichts mit dem Stoffwechsel des Blutes zu tun habe, sondern daß ein funktioneller Mehrbedarf des Gewebes an Eisen vorliegt. Diese Autonomie des cerebralen Eisens ließ sich experimentell bestätigen. ROTHLIN und UNDRITZ (1946) gelang es im Tierversuch nicht, den Eisengehalt des Gehirns durch eisenarme Diät zu reduzieren. STUDER (1948) war andererseits nicht im Stande, ihn durch parenterale Applikation hoher Eisenmengen zu erhöhen.

Mit der stofflichen Natur der nach Anwendung von TURNBULLS Methode eine Blaufärbung zeigenden Protoplasmagranulationen haben sich DIETZEL und TAUBERT (1954) beschäftigt und definierten sie als Eiseneiweißverbindung ohne Kohlenhydrat- und Lipoidkomponente. Aus präparativ gewonnenen Gewebsstückchen der extrapyramidal-motorischen Zentren konnten sie typische "Ferritin"-kristalle gewinnen, deren Menge dem histochemisch nachweisbaren Eisengehalt derselben Zentren parallel geht. Sie folgerten daraus, daß das feingranulär gespeicherte Eisen größtenteils in Form des Ferritins vorliegt.

1. 2 Eisenbefunde im Gehirn bei Huntingtonscher Chorea

TERPLAN (1924) beschreibt zwei Fälle von Huntingtonscher Chorea und einen Fall von "chronisch (seniler) Chorea", in denen besonders im Striatum der Eisengehalt quantitativ gesteigert war. Er fand sich sowohl in der Form der diffusen Gewebsdurchtränkung als auch in granulärer Form in den Gliazellen vermehrt; dabei war die diffuse Eisenreaktion im Putamen stärker als im Caudatum. Außer in den Gliazellen waren eisenhaltige "Körner und Staub" in der Nähe der größeren Gefäße und in den äußeren Gefäßwandzellen vorhanden. In den Nervenzellen des Globus pallidus und des Corpus striatum fand er kein eisenhaltiges Pigment.

METZ (1926) sah bei einer 68-jährigen Frau mit Huntingtonscher Chorea eine starke Eisenspeicherung im Striatum, die dem

Eisengehalt des Pallidums gleichkam. Alle Gewebsbestandteile, also auch Ganglienzellen, Gefäßwände usw. waren angefärbt. Im Gegensatz zu den Oligodendroglia- und den großen Ganglienzellen des Striatums blieben die kleinen Ganglienzellen frei.

Bei dem unter pathologischen Bedingungen vermehrten Vorkommen von Eisen in den Gliazellen kann man nach METZ (1926) drei Gruppen unterscheiden:

- 1) Das Paralyseeisen, das sich so gut wie ausschließlich in den Hortegazellen befindet;
- 2) das Blutzerfallseisen, welches nach Gefäßprozessen und Kreislaufstörungen aufzutreten pflegt und das überall im Gewebe vorkommt. An seiner Resorption sind alle drei Gliaarten beteiligt.
- 3) Vermehrte Eisenspeicherung innerhalb der physiologischerweise eisenhaltigen Zentren in der Oligodendroglia bei mit diffusem Parenchymschwund einhergehenden Prozessen.

In der ersten Gruppe der eisenhaltigen Zentren nach SPATZ liegen pathologische Verhältnisse dann vor, wenn die Zahl der eisenspeichernden Zellen erheblich größer als normal und die Zahl der Eisengranula innerhalb der einzelnen Zelle vermehrt ist. In den Zentren der zweiten Gruppe ist schon eine mäßige Menge eisenspeichernder Oligodendroglia als nicht mehr normal anzusehen. In den Zentren der dritten Gruppe sind schon vereinzelt Oligodendrogliazellen, die Eisenkörnchen enthalten, bemerkenswert.

In den Hirngebieten, die sich bei der makroskopischen Reaktion negativ verhalten, fand METZ auch keine feingranuläre Eisenspeicherung in den Oligodendroglia. Eine vierte Form der intracerebralen Eisenablagerung ist bei Hämochromatose zu erwarten: In einigen solchen Fällen wurde im Hirngewebe Hämosiderin und Hämo-fuscin nicht nur perivaskulär, sondern auch in Mikro- und Astroglia und frei im Gewebe in unregelmäßiger Verteilung gefunden (LEWY und GOVONS, 1947; NEUMANN, 1948).

Bei den verschiedenen chronischen Prozessen kann das Eisen in allen eisenhaltigen Zentren vermehrt sein oder es ist auf ein oder zwei Zentren beschränkt. Bei der Huntingtonschen Chorea zeigt das Striatum die auffälligste Zunahme an Eisen. METZ (1926) fiel auf, daß dort, wo die Speicherung einen bestimmten Grad erreicht hat, auch die Hortegazellen und endlich auch die Astrocyten in der für sie charakteristischen Weise Eisen enthalten. Weiterhin stellte er fest, daß die eisenhaltigen Hortegazellen (mit ihren Abkömmlingen, den Körnchenzellen) und eisenhaltige Astrocyten zahlreicher in der Nachbarschaft von Gefäßen zu finden sind, während die eisenhaltigen Oligodendrogliazellen sich gleichmäßiger verteilen.

Ein regelmäßiger Befund ist die Zunahme des Eisengehalts bei Huntingtonscher Chorea jedoch nicht (METZ, 1926). Als Ursache für eine abnorme Vermehrung des Gehirneisens wird ein "Erlahmen der Zelltätigkeit" vermutet, das bei gleichbleibendem Angebot zu verringertem Verbrauch des Gewebeeisens führt (SPATZ, METZ).

1. 3 Problemdefinition

Durch quantitativ-histologische Stichproben-Untersuchungen an Großflächenhirnschnitten sollte festgestellt werden, ob sich beim Vergleich der nach der "Turnbulls Blau"- und "Berliner Blau"-Methode angefärbten Präparate von Patienten mit Huntingtonscher Chorea und solchen von Patienten mit Paralysis agitans, Subchorea, Chorea minor, Chorea gravidarum oder postencephalitischem Parkinsonismus

1. zwischen den genannten Erkrankungen Differenzen der Menge und der Verteilung des histochemisch nachweisbaren Hirneisens ergeben,
2. besondere Beziehungen der eisenhaltigen Zellen zu irgendwelchen Gewebsbestandteilen erkennen lassen und
3. Unterschiede zwischen den mit Turnbulls Blau und Berliner Blau angefärbten Schnitten zu finden sind.

2. Eigene Untersuchungen

2. 1 Material

Für die vorliegende Untersuchung standen 20 µm dicke formolfixierte Paraffinschnitte aus der Vogtschen Sammlung, Neustadt/Schwarzwald, zur Verfügung. Es handelte sich dabei um 54 frontale Hemisphärenpräparate (mit Schnittführung in Höhe des Corpus striatum) von insgesamt 27 Patienten. Davon waren 9 an Huntingtonscher Chorea, 2 an Subchorea, je 1 an Chorea minor und an Chorea gravidarum, 6 an Paralysis agitans, 7 an postencephalitischen Parkinsonismus und 1 an Parkinsonscher Krankheit unklarer Ätiologie erkrankt. Die Präparate sind vor ungefähr 35 Jahren angefertigt und vor 10 Jahren gefärbt worden.

Tab. 1 : Untersuchungsmaterial (Vogtsche Fälle)

Sektionsnummer	Diagnose	Sterbealter	Geschlecht	Krankheitsdauer
Bu5	Huntington-sche Chorea	50	weibl.	-
C32	"	72	"	5 Jahre
C19	"	46	männl.	-
C11	"	50	"	-
Bf32	"	52	"	-
C14	"	54	"	16 Jahre
Cn1	"	57	"	-
C24	"	61	"	-
C26	"	65	"	-
C15	Subchorea	77	weibl.	-
C12	"	89	"	lebenslang
Bu82	Chorea minor	54	"	-
Gr3	Chorea gravid.	34	"	3 Monate
Bu56	Paralysis agit.	71	"	5 Jahre
Bu84	"	82	"	4 Jahre
Cn2	"	88	"	-
Sch10	"	48	männl.	9 Jahre
Bu47	"	67	"	10 Jahre
C51	"	78	"	-
Bu73	postenceph. Pa.	32	weibl.	11 Jahre
Bu61	"	34	"	5 Jahre
C22	"	54	männl.	12 Jahre
Bu64	"	59	"	6 Jahre
Bu71	"	64	"	8 Jahre
Bu85	"	65	"	11 Jahre
Bu44	"	68	"	5 Jahre
Bu78	M. Parkinson unklar. Ätiol.	57	"	4 Jahre

Um spätere Berechnungen und Tabellen nicht unnötig zu komplizieren, wurde der Schnitt Bu78 ("Parkinsonsche Krankheit unklarer Ätiologie") in der Krankheitsgruppe "postencephalitischer Parkinsonismus" miterfaßt, zumal in der Anamnese von einer "Kopfgrippe" berichtet wurde, nach der die ersten Symptome einer Parkinsonschen Krankheit auftraten. Im Fall Bu61 bestand im Alter von 19 Jahren eine Chorea minor, 10 Jahre später trat bei der Patientin im Anschluß an eine Encephalitis ein Parkinsonsyndrom auf. Da es sich pathologisch-anatomisch bei beiden Krankheiten um entzündliche Veränderungen im ZNS handelt, wurde auch dieser Fall unter den postencephalitischen aufgeführt.

Neben diesen 54 Hirnschnitten aus der Vogtschen Sammlung standen zum Vergleich drei Großflächenhirnschnitte aus der Neuropathologischen Abteilung der Universitäts-Nervenlinik Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Jacob) und jeweils ein Kontrollschnitt aus dem Bereich des Corpus striatum und der Großhirnrinde eines Hirngesunden aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. W. Hort) zur Verfügung. Es handelte sich bei den Präparaten aus der Nervenlinik um durchschnittlich ein Jahr vor der Färbung formolfixierte Paraffinschnitte, bei den Kontrollschnitten aus dem Pathologischen Institut um frische, nur wenige Tage vor der Färbung formolfixierte Paraffinschnitte. Die Präparate hatten eine Schnittdicke von 5 μ m.

Tab. 2 : Vergleichspräparate

Sektionsnummer	Diagnose	Sterbealter	Färbung	Schnitt-höhe
388	Encephalopathia diabetica mit schweren corticalen u. Striatumschäden, eitrige Meningitis	28 Jahre	TB	Mittelhirn

61/72	Flockenstillhetero- topie, diffuse Pseudokalkablage- rungen bei conge- nitalem Vitium cordis im Rahmen eines typischen Down-Syndroms	2,6 Jahre	TB	N. caudatus Putamen Temporal- lappen
50/71	Hämochromatose des Plexus chorioideus bei Hepatopathie	44 Jahre	TB	N. caudatus Putamen Temporal- lappen
550/72	Subakute Leukämie bei ausgeprägter Anämie. Kein neuro- pathologischer Be- fund	34 Jahre	TB und BB	N. caudatus Putamen Frontal- lappen

2. 2 Methode

Die zur Untersuchung herangezogenen Hirnschnitte waren zur Darstellung des Eisens einerseits der Berliner Blau- (BB) und andererseits der Turnbulls Blau-Reaktion (TB) unterworfen worden.

Die Berliner Blau-Reaktion (PERLS, 1867) beruht darauf, daß Fe-III-ionen mit Ferrocyankalium bei Behandlung mit verdünnter Salzsäure zu dem unlöslichen, leuchtend blauen Ferri-ferro-cyanid (Berliner Blau) zusammentreten. Kaliumferrocyanid ist jedoch kein spezifisches Reagens auf Fe-III-Verbindungen (TIMM, 1960). Bei der Turnbulls Blau-Methode (SCHMELTZER, 1933) wird das reaktionsträge Fe-III durch Zusatz von Schwefelammonium in reaktionsfreudiges FeS, Eisensulfid, umgewandelt, das in salzsaurer Lösung mit Kaliumferricyanid unter Bildung von unlöslichem, blau gefärbtem Ferro-ferri-cyanid (Turnbulls Blau) reagiert.

Nach SPATZ (1922) wird bei Hirnschnitten mit der Turnbulls Blau-Methode generell mehr Eisen erfaßt, als mit der Ausfällung als Berliner Blau.

Eine vollständige Erfassung des Eisens im histologischen Schnitt gelingt jedoch mit keiner der beiden Methoden. Da das Eisen im Gewebe als Ferri-oxyd-hydrat vorliegt, das nicht oder nur langsam mit Ferrocyankalium reagiert, kann die Berliner Blau-Reaktion nie zu einer vollständigen Ausfällung des Eisens führen. Bei der Methode nach SCHMELTZER entzieht sich ein Teil des Gewebeeisens dadurch der Umwandlung in Turnbulls Blau, daß die Sulfide beim Wässern des Schnittes durch den Luftsauerstoff wieder in Eisenoxydhydrat reoxydiert werden können.

Zur orientierenden mikroskopischen Untersuchung der Präparate wurden auf jeden Hirnschnitt im Bereich des Nucleus caudatus, des Putamens, der Rinde des Frontal-, Zentral- und Temporalbereichs sowie der entsprechenden Markgebiete Vierecke mit 2 x 1 mm Kantenlänge aufgezeichnet, innerhalb derer die eisenhaltigen Glia- und Nervenzellen ausgezählt wurden. Der Mittelhirnschnitt wurde auf eisenhaltige Zellen im Nucleus ruber, Corpus geniculatum mediale und in der Substantia grisea colliculi rostralis corporum quadrigeminorum untersucht. Bei der Auszählung wurde die gesamte Schnittdicke des Objektes durchgesehen. Die Durchmusterung der Schnitte erfolgte bei 40-facher Vergrößerung. Das war insofern angebracht, als sich damit auch noch diejenigen Gliazellen erfassen ließen, die nur einzelne Eisengranula enthielten. Die Verwendung der Ölimmersion erwies sich als unzweckmäßig, weil sie das Auffinden der eisenhaltigen Zellen in den verschiedenen Ebenen ungemein erschwerte. Eisenhaltige Artefakte, mit denen ein Teil der Präparate verschmutzt war, störten die Auszählung ebenfalls, ließen sich aber mit der nötigen Sicherheit als solche erkennen und berücksichtigen. Die Untersuchung der Schnitte erfolgte im Blindversuch.

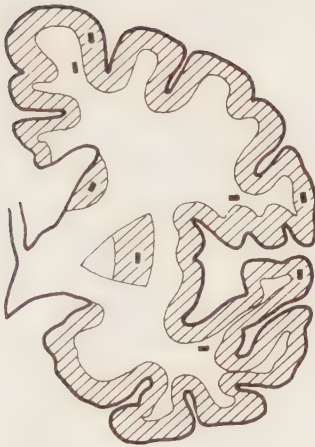


Abb. 1 : Großhirnhemisphäre
mit Untersuchungsfeldern

Die quantitative Auswertung erfolgte in der Weise, daß die eisenhaltigen Glia- und Nervenzellen in den nach der Turnbulls Blau- und den nach der Berliner Blau-Methode angefärbten Präparaten getrennt ausgewertet und die sich für die einzelnen Krankheitsgruppen ergebenden numerischen Befunde miteinander verglichen wurden.

Für die Fälle von Huntingtonscher Chorea, Paralysis agitans und postencephalitischem Parkinsonismus wurden die Differenzen im Eisengehalt der nach der Turnbulls Blau-Methode dargestellten Gliazellen - 1) nach verschiedenen Arealen des Gehirns und 2) nach den verschiedenen Krankheiten - im Institut für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof. Dr. P. Ihm) unter Anwendung des t-Tests für kor-

relierende Stichproben und des t-Tests nach WELCH, wegen des Verdachts auf ungleiche Varianzen, statistisch auf ihre Signifikanz geprüft. Formel und Methode finden sich bei M.G. KENDELL und A. STUARD.

Da im vorliegenden Fall eher Poisson-Verteilungen als Normalverteilungen bestehen, mußte der t-Test mit x , y statt x,y durchgeführt werden.

Tab. 3 : Grenzwerte von t

Freiheits- grade	Irrtumswahrscheinlichkeiten		
	5%	1%	0,1%
5	2,571	4,032	6,869
7	2,365	3,499	5,408
8	2,306	3,355	5,041
12	2,179	3,055	4,318
13	2,160	3,012	4,221
14	2,145	2,977	4,140
15	2,131	2,947	4,073

2. 3 Ergebnisse

In der Marksubstanz enthält keiner der untersuchten Schnitte intrazelluläres Eisen, wohl aber im Corpus striatum und in der Hirnrinde. Hier ist es sowohl in den Glia- als auch in den Nervenzellen abgelagert; die Glia ist aber zahlenmäßig stärker betroffen.

In fast allen Fällen aus der Vogtschen Sammlung läßt sich die stärkste Eisenkonzentration im Striatum feststellen. Wenn auch die Zahl der eisenhaltigen Zellen in der Rinde

manchmal der im Striatum entspricht, so enthält doch die einzelne Zelle im Striatum durchschnittlich mehr eisenhaltige Granula als in der Rinde.

Zwischen N. caudatus und Putamen ergeben sich bei der Huntington'schen Chorea wie bei der Paralysis agitans nicht immer übereinstimmende Werte für den Eisengehalt. Sowohl das eine wie auch das andere Gebiet kann mehr eisenhaltige Zellen enthalten. Bei den Fällen von postencephalitischen Parkinsonismus, Subchorea, Chorea gravidarum und Chorea minor enthält der N. caudatus mehr oder mindestens gleichviel eisenhaltige Zellen wie das Putamen.

Innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen finden sich für das Striatum recht unterschiedliche Eisenablagerungen. Die höchsten - aber auch die niedrigsten (!) - Werte sind bei der Huntington'schen Chorea ermittelt worden.

Die untersuchten Rindengebiete enthalten weniger intrazelluläres Eisen als das Striatum. Mit Eisengranula stark angefüllte Zellen sind hier bedeutend seltener zu sehen. Meist enthalten die Zellen nur wenige, einzelne Granula. In ein und demselben Präparat ist der Bestand an eisenhaltigen Zellen in der Frontal-, Zentral- und Temporalrinde oft gleich groß, zum Teil aber auch recht unterschiedlich. In den Fällen von Huntington'scher Chorea enthält die Frontalrinde meist mehr eisenhaltige Zellen als die Rinde des Temporallappens. Eine deutliche Bevorzugung eines bestimmten Gebietes läßt sich jedoch innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen nicht sichern. Es finden sich weder quantitativ noch qualitativ wesentliche Differenzen.

Zwischen den mit Turnbulls Blau und den mit Berliner Blau gefärbten Präparaten bestehen dagegen erhebliche Unterschiede. Sie betreffen sowohl die Menge des dargestellten Eisens als auch seine Verteilung auf Glia- und Nervenzellen und auf die verschiedenen Topi.

Mit der TB-Methode behandelte Schnitte lassen generell mehr Eisen erkennen als die mit BB präparierten. Nur - aber immerhin - in einem Fall von Subchorea (C15) sind im Striatum des BB-Präparates mehr eisenhaltige Zellen dargestellt. In 4 Schnitten von Huntingtonscher Chorea, 5 von postencephalitischem Parkinsonismus und je 1 Schnitt von Chorea gravidarum und Paralysis agitans, die nach der BB-Methode behandelt waren, findet sich nicht eine eisenhaltige Zelle. Bei den gleichen nach der TB-Methode gefärbten Schnitten lassen sich zum Teil reichlich Eisengranula in den Zellen erkennen. Besonders sind es die Gliazellen, in denen nach BB-Vorbehandlung weniger Eisenkörnchen zu finden sind.

Anders sind die Verhältnisse bei den Nervenzellen. Hier lassen sich in beiden Fällen von Subchorea und in einigen Fällen von Paralysis agitans in den nach der BB-Methode angefärbten Schnitten deutlich mehr (!) eisenhaltige Nervenzellen feststellen. In den Fällen von Huntingtonscher Chorea sind dagegen in den TB-Schnitten mehr eisenhaltige Zellen dargestellt worden als mit BB. Es scheint so, als seien die mit BB gefärbten Granula in den Nervenzellen gröber als die nach der TB-Methode sichtbar gemachten. Oft haben sie das Aussehen von blaugrünen Schollen. Dicht neben den Eisengranula lassen sich in den Nervenzellen fast regelmäßig gelbe Pigmentkörnchen beobachten - eine gewisse Proportionalität zwischen Eisen und Pigmentmenge, auf die schon MÜLLER (1922) aufmerksam gemacht hat. Bei den TB-Präparaten ist diese Eigenart etwas seltener zu finden.

Übereinstimmend finden sich in allen Schnitten gehäuft eisenhaltige Gliazellen in der Nähe von Kapillaren. Die Zellen sind bei dieser Lokalisation im allgemeinen stärker mit Eisengranula angefüllt. Um größere angeschnittene Gefäße herum finden sich meist keine oder nur vereinzelt eisenhaltige Gliazellen. Nur in drei Fällen von Huntingtonscher Chorea sind kleine Arterien und Arteriolen im N. caudatus und im Putamen von einem Ring eisenhaltiger Glia- und Nervenzellen umgeben. Außer in

Glia- und Nervenzellen kommen Eisenkörnchen auch in Gefäßwandzellen und anscheinend auch frei im Gewebe in Gefäßnähe vor.

Gliazellen, deren Cytoplasma homogen blau tingiert ist, finden sich in der Hirnrinde in drei Fällen von postencephalitischen Parkinsonismus und in einem Fall von Huntingtonscher Chorea. Zahlenmäßig machen sie ungefähr die Hälfte aller eisenhaltigen Zellen aus. Vereinzelt kommen solche Zellen auch in anderen Präparaten vor. In einem Fall von postencephalitischen Parkinsonismus und einem von Paralysis agitans sind homogen blau tingierte Nervenzellen im Striatum vorhanden. Ob es sich dabei um Eisenspeicherung in hochdisperser Lösung, um artefizielle Produkte oder um Zeichen einer Zellschädigung handelt, konnte nicht geklärt werden.

Im einzelnen ergaben sich folgende numerischen Befunde (Tab. 4 bis 8) :

Tab. 4 : Zahl der eisenhaltigen Glia- und Nervenzellen
pro 2 mm² bei 9 Fällen von Huntingtonscher Chorea.

<u>Glia/TB</u>	<u>Einzelwerte</u>									<u>Mittelwerte</u>
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	
N. caudatus	32	135	158	625	103	914	240	10	18	248,8
Putamen	45	85	150	536	471	700	376	4	31	266,4
Frontalrinde	10	137	77	42	153	214	14	0	51	77,5
Zentralrinde	3	17	76	3	132	82	--	0	116	53,6
Temporalrinde	6	34	31	45	65	53	11	0	36	31,2
<u>Glia/BB</u>										
N. caudatus	0	0	0	3	0	0	2	0	0	
Putamen	0	0	0	5	11	0	6	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<u>Nerven/TB</u>										
N. caudatus	2	2	4	12	7	15	3	0	2	
Putamen	0	0	0	11	53	10	2	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<u>Nerven/BB</u>										
N. caudatus	0	2	1	7	0	0	6	0	0	
Putamen	0	1	0	4	15	0	2	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<u>Sektionsnummer</u>	C24	Cn1	C19	C11	C26	Bf32	C32	Bu5	C14	
Sterbealter d. Patienten	61	57	46	50	65	52	72	50	54	
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	w	w	m	
Krankheitsdauer (Jahre)	-	-	-	-	-	-	5	-	16	

Tab. 5 : Zahl der eisenhaltigen Glia- und Nervenzellen
pro 2 mm² bei 6 Fällen von Paralysis agitans.

<u>Glia/TB</u>	<u>Einzelwerte</u>						<u>Mittelwerte</u>
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	
N. caudatus	366	86	120	112	64	29	129,5
Putamen	235	194	130	35	58	103	125,8
Frontalrinde	78	60	70	39	28	39	52,3
Zentralrinde	122	104	110	48	10	24	69,6
Temporalrinde	112	69	37	37	13	45	52,1
<u>Glia/BB</u>							
N. caudatus	0	24	0	0	0	26	
Putamen	5	75	2	0	3	9	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	
<u>Nerven/TB</u>							
N. caudatus	15	0	2	0	0	0	
Putamen	56	0	2	0	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	
<u>Nerven/BB</u>							
N. caudatus	3	2	1	0	20	28	
Putamen	53	6	18	0	57	17	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	
Sektions- nummer	C51	Bu47	Bu84	Sch10	Bu56	Cn2	
Sterbealter d. Patienten	78	67	82	48	71	88	
Geschlecht	m	m	w	m	w	w	
Krankheits- dauer (Jahre)	-	10	4	9	5	-	

Tab. 6 : Zahl der eisenhaltigen Glia- und Nervenzellen pro 2 mm² bei 7 Fällen von postencephalitischem Parkinsonismus und 1 Fall von Parkinsonscher Krankheit unklarer Ätiologie (E8).

<u>Glia/TB</u>	Einzelwerte								Mittelwerte
	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	
N. caudatus	82	185	191	165	142	299	155	64	160,3
Putamen	44	65	135	151	32	180	98	40	93,1
Frontalrinde	38	50	65	100	37	64	67	4	53,1
Zentralrinde	85	25	43	120	25	58	46	14	52,0
Temporalrinde	98	114	105	48	25	45	75	17	65,8

<u>Glia/BB</u>									
N. caudatus	0	0	28	0	0	19	0	0	
Putamen	1	0	48	0	0	13	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	

<u>Nerven/TB</u>									
N. caudatus	0	0	2	0	0	20	0	0	
Putamen	0	2	2	0	0	7	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	

<u>Nerven/BB</u>									
N. caudatus	0	0	12	0	0	37	0	0	
Putamen	5	0	1	0	0	18	0	0	
Frontalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	
Zentralrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	
Temporalrinde	0	0	0	0	0	0	0	0	

<u>Sektionsnummer</u>	Bu85	Bu73	Bu44	C22	Bu61	Bu71	Bu64	Bu78	
Sterbealter d. Patienten	65	32	68	54	34	64	59	57	
Geschlecht	m	w	m	m	w	m	m	m	
Krankheitsdauer (Jahre)	11	11	5	12	5	8	6	4	

Tab. 7 : Zahl der eisenhaltigen Glia- und Nervenzellen pro 2 mm² bei Subchorea, Chorea gravidarum und Chorea minor.

	Subchorea		Ch. grav.	Ch. minor
	2 Fälle		1 Fall	1 Fall
<u>Glia/TB</u>				
N. caudatus	91	88	156	74
Putamen	69	89	102	55
Frontalrinde	97	7	103	95
Zentralrinde	67	19	114	43
Temporalrinde	120	8	58	55
<u>Glia/BB</u>				
N. caudatus	85	13	0	2
Putamen	92	19	0	6
Frontalrinde	0	0	0	0
Zentralrinde	0	0	0	0
Temporalrinde	0	0	0	0
<u>Nerven/TB</u>				
N. caudatus	0	0	0	0
Putamen	0	0	0	0
Frontalrinde	0	0	0	0
Zentralrinde	8	0	0	0
Temporalrinde	0	0	0	0
<u>Nerven/BB</u>				
N. caudatus	130	16	0	1
Putamen	22	42	0	0
Frontalrinde	0	0	0	0
Zentralrinde	0	0	0	0
Temporalrinde	0	0	0	0
Sektions- nummer	C15	C12	Gr3	Bu82
Sterbealter d. Patienten	77	89	29	54
Geschlecht	w	w	w	w
Krankheits- dauer	-	lebens- lang	3 Mon.	-

Tab. 8 : Zahl der eisenhaltigen Zellen in den Vergleichs-
präparaten.

Sektions- nummer	Diagnose				
388/71	Encephalopathia diabetica	TB	Mittelhirn	kein histochemisch nachweisbares Eisen	
61/72	Flockenstilhete- rotopie, Down-Syndrom	TB	N.caudatus Putamen Temporal- rinde	kein histochemisch nachweisbares Eisen	
50/71	Hämochromatose des Plexus chorioideus	TB	N.caudatus Putamen Temporal- rinde	12 Glia/Fe 18 Glia/Fe 3 Glia/Fe	häufig in der Nähe von Kapillaren, dort auch extrazell.Fe
550/72	Leukämie/Anämie kein neuropa- thol. Befund	TB	N.caudatus Putamen Frontal- rinde	6 Glia/Fe 12 Glia/Fe 0	u. 3 Nerv./Fe in den Glia- zellen nur wenige Eisen- granula
		BB	N.caudatus Putamen Frontal- rinde	1 Glia/Fe 2 Glia/Fe 1 Glia/Fe	

2. 3. 1 Huntingtonsche Chorea (9 Fälle: 7 männlich,
2 weiblich; Gliazellen; Turnbolls Blau)

Im N. caudatus liegt der Mittelwert für die eisenhaltigen Gliazellen mit 248,3 recht hoch. In H6 ist der Einzelwert mit 914 am höchsten, in H8 mit 10 am niedrigsten (variierendes Intervall 10/914).

Im Putamen beträgt der Mittelwert 266,4. Die höchsten Werte liegen für H6 und H4 bei 700 und 536, der niedrigste bei H8 mit 4 (variierendes Intervall 4/700). Für H2, H4 und H6 liegen die Caudatumwerte über denen für das Putamen, teilweise recht erheblich (H6). In H5 übertrifft der Putamen- den Caudatumwert um weit über das Vierfache, in H7 um etwa ein Drittel. Annähernd gleich sind die Werte für H1, H3, H8 und H9.

Für die Frontalrinde liegt der Eisenwert der Gliazellen - ebenso wie bei der Paralysis agitans - erheblich unter den Caudatum- und Putamenwerten. Der Mittelwert beträgt 77,5. Den höchsten Wert erreicht H6 mit 214, den niedrigsten H8 mit 0 (variierendes Intervall 0/214). Die Differenz gegenüber den Putamenwerten ist recht unterschiedlich, einige Werte (H2, H9) sind im Frontalgebiet höher als im Putamen, bei H8 besteht kaum ein Unterschied, die anderen sind im Putamen, teilweise erheblich (H4, H6), höher.

Für die Zentralrinde und für die Temporalrinde bestehen die gleichen Verhältnisse. Die Mittelwerte liegen mit 53,6 und 31,2 in diesen Gebieten am niedrigsten. Den höchsten Einzelwert erreicht H5 mit 132 und 65, den geringsten H8 mit 0 (variierendes Intervall Zentralrinde 0/132; Temporalrinde 0/65). Im Fall H7 war der Schnitt im Gebiet der Zentralrinde lädiert und ließ sich nicht auszählen.

Mit dem t-Test für korrelierende Stichproben läßt sich er- rechnen, daß die Differenz im Eisengehalt der Gliazellen zwischen N. caudatus und Putamen mit 18,1 nicht signifikant

ist; bei einem Freiheitsgrad von 8 liegt der Wert für t mit 0,0600 weit unter dem Grenzwert von 2,306.

Die Differenzen zwischen N. caudatus und den Rindengebieten sind für die Frontalrinde (170,8) mit $t = 2,132$ und für die Zentralrinde (194,7) mit $t = 1,874$ (hier bei einem Freiheitsgrad von 7) ebenfalls nicht signifikant. Zwischen N. caudatus und Temporalrinde ist die Differenz (217,1) bei $t = 2,984$ schwach signifikant.

Die Differenz im Eisengehalt zwischen Putamen und Frontalrinde (188,9) ist mit $t = 2,727$ und zwischen Putamen und Zentralrinde (212,8; Freiheitsgrad 7) mit $t = 2,441$ schwach signifikant. Zwischen Putamen und Temporalrinde (235,2) ist sie mit dem Wert von $t = 3,700$ stärker signifikant.

Unter den Rindengebieten ist nur die Differenz zwischen Frontalrinde und Temporalrinde (46,3) mit $t = 2,740$ schwach signifikant.

2. 3. 2 Paralysis agitans (6 Fälle: 3 männlich,
3 weiblich; Gliazellen; Turnbolls Blau)

Im N. caudatus ist der Mittelwert an eisenhaltigen Gliazellen mit 129,5 am höchsten. In P1 ist der Einzelwert mit 366 am höchsten, in P6 mit 29 am niedrigsten, variierendes Intervall (29/366).

Im Putamen liegt der Mittelwert der eisenhaltigen Gliazellen mit 125,8 nur geringfügig unter dem Caudatumwert (129,5). In P1 ist er mit 235 am höchsten, bei P4 mit 35 am niedrigsten, variierendes Intervall (35/235). Es ist jedoch nicht so, daß in allen Fällen die Caudatumwerte höher sind als die für das Putamen. So sind in P2 und in P6 die Putamenwerte höher als die Caudatumwerte, für P2 doppelt so hoch, im Falle von P6 sogar mehr als dreimal so hoch. In P3 und P5 sind die Werte der eisenhaltigen Gliazellen im N. caudatus und im Putamen annähernd gleich.

Zur Frontalrinde hin ist ein erheblicher Abfall der Zahl der eisenhaltigen Gliazellen zu erkennen. Bei einem Mittelwert von 52,3 ist er noch nicht einmal so groß wie für das Putamen (125,8) und den N. caudatus (129,5). Hier liegt bei P1 mit 78 der höchste, bei P5 mit 28 der niedrigste Wert, variierendes Intervall (28/78). Abgesehen von P4, wo beide Werte etwa gleich sind, ist der Putamenwert in allen Fällen höher als der für die Frontalrinde.

In der Zentralrinde beträgt der Mittelwert 69,6. Die höchsten Werte liegen mit 122 und 110 bei P1 resp. P3, der niedrigste bei P5 mit 10, variierendes Intervall (10/122). Auch hier besteht keine Ordnung der Werte. In 2 Fällen ist der Frontalwert höher als der Zentralwert, in 4 Fällen ist es umgekehrt. Außer für P4 sind die Putamenwerte höher.

Auch in der Temporalrinde sind die Werte für die eisenhaltigen Gliazellen stark schwankend. Bei einem Mittelwert von 52,1 findet sich der niedrigste Einzelwert bei P5 mit nur 13 Eisengranula enthaltenden Gliazellen, der höchste bei P1 mit 112 (variierendes Intervall 13/112). Die Temporalwerte sind wesentlich niedriger als die entsprechenden für das Putamen; bei P4 liegen sie auf gleicher Höhe.

Die Differenz zwischen N. caudatus und Putamen ist mit $129,5 - 125,8 = 3,7$ nicht signifikant. Der Wert für t liegt mit 0,0913 bei einem Freiheitsgrad von 5 weit unter dem Grenzwert von 2,571.

Die Differenzen zwischen N. caudatus und den Rindengebieten sind mit 2,259 für die Frontalrinde (77,2) und mit 2,022 für die Zentralrinde (59,9) nicht signifikant und mit 2,639 für die Temporalrinde (77,4) nur schwach signifikant.

Die Differenz im Eisengehalt zwischen Putamen und Frontalrinde (73,5) ist mit 3,470 und zwischen Putamen und Zentralrinde (56,2) mit 2,942 ebenfalls nur schwach signifikant. Lediglich zwischen Putamen und Temporalrinde (73,7) ist sie mit einem Wert von 4,414 signifikant.

Die Differenzen der Rindengebiete untereinander sind nicht signifikant.

2. 3. 3 Postencephalitischer Parkinsonismus (8 Fälle:
6 männlich, 2 weiblich (Tab. 3); Gliazellen;
Eisen nach Turnbolls Blau)

Im N. caudatus liegt der Mittelwert für die eisenhaltigen Gliazellen mit 160,3 am höchsten. Den höchsten Einzelwert erreicht E6 mit 299, den niedrigsten E8 mit 64 (variierendes Intervall 64/299).

Im Putamen beträgt der Mittelwert 93,1 und liegt damit deutlich unter dem des N. caudatus. In E6 ist er mit 180 am höchsten, in E5 mit 32 am niedrigsten (variierendes Intervall 32/180). Die Putamenwerte werden in allen Fällen von den Caudatumwerten übertroffen, in E1 um das Doppelte, in E2 um das Dreifache und in E5 sogar um mehr als das Vierfache.

Vom Putamen zur Frontalrinde hin fällt die Zahl der eisenhaltigen Gliazellen nicht so stark ab wie es bei der Paralysis agitans und der Huntingtonschen Chorea der Fall ist. Der Mittelwert liegt hier bei 53,1, der höchste Wert bei E4 mit 100, der niedrigste Wert bei E8 mit nur 4, variierendes Intervall (4/100). Abgesehen von E1 und E5, wo sich beide Werte etwa gleichen, enthält das Putamen mehr Gliazellen, die mit Eisenkörnchen beladen sind.

In der Zentralrinde beträgt der Mittelwert 52,0, der höchste Einzelwert liegt bei E4 mit 120, der niedrigste bei E8 mit 14, variierendes Intervall (14/120).

In der Temporalrinde liegt der Mittelwert mit 65,8 etwas über dem für die Frontal- und Zentralrinde. In E2 ist der Einzelwert mit 114 am höchsten, in E8 mit 17 am niedrigsten (variierendes Intervall 17/114).

Mehr eisenhaltige Gliazellen als das Putamen enthält die Zentralrinde in E1 und die Temporalrinde in E1 und E2. Die Rindengebiete untereinander lassen keine Ordnung der Werte erkennen.

Die Differenz im Eisengehalt der Gliazellen zwischen N. caudatus und Putamen (67,2) ist mit einem Wert von 4,627 für t bei einem Freiheitsgrad von 7 signifikant.

Die Differenzen zwischen N. caudatus und den Rindengebieten sind für die Frontalrinde (107,2) mit $t = 7,245$ stark signifikant, für die Zentralrinde (118,3) mit $t = 4,652$ und für die Temporalrinde (94,5) mit $t = 3,918$ signifikant.

Die Differenz im Eisengehalt zwischen Putamen und Frontalrinde (40,0) ist mit $t = 3,266$ und zwischen Putamen und Zentralrinde (41,1) mit $t = 2,575$ schwach signifikant. Zwischen Putamen und Temporalrinde (27,3) ist sie mit einem Wert von 1,210 für t nicht signifikant.

Die Differenzen der Rindengebiete untereinander sind nicht signifikant.

Von besonderem Interesse ist es, ob zwischen den Eisenablagerungen bei Huntingtonscher Chorea, Paralysis agitans und postencephalitischen Parkinsonismus signifikante Differenzen bestehen. Mit dem t-Test nach WELCH bestehen zwischen Huntingtonscher Chorea und Paralysis agitans und zwischen Paralysis agitans und postencephalitischen Parkinsonismus keine signifikanten Differenzen im Eisengehalt der nach der Turnbulls Blau-Methode dargestellten Gliazellen. Vorhandene Unterschiede wären danach als zufällig anzusehen.

Topographisch ist bei der Huntingtonschen Chorea und bei postencephalitischen Parkinsonismus lediglich die Differenz zwischen den Temporalrinden mit $t = 2,237$ (Freiheitsgrad 15) schwach signifikant. Für die übrigen Gebiete ergaben sich zwischen beiden Krankheiten keine statistisch sicherbaren Unterschiede.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in den Tabellen 9 und 10 zusammengestellt.

Tab. 9 : Ergebnisse des t-Tests für korrelierende Stichproben
(- : nicht signifikant; + bis +++ : schwach bis stark
signifikant) bei Huntingtonscher Chorea (A), Paralysis
agitans (B) und postencephalitischen Parkinsonismus (C).

A Huntingtonsche Chorea

Verglichene Regionen	n	Freiheits- grad	t	
N. caudatus / Putamen	9/9	8	0,600	-
N. caudatus / Frontalrinde	9/9	8	2,132	-
N. caudatus / Zentralrinde	9/8	7	1,874	-
N. caudatus / Temporalrinde	9/9	8	2,984	+
Putamen / Frontalrinde	9/9	8	2,727	+
Putamen / Zentralrinde	9/8	7	2,441	+
Putamen / Temporalrinde	9/9	8	3,700	++
Frontalrinde / Zentralrinde	9/8	7	1,620	-
Frontalrinde / Temporalrinde	9/9	8	2,740	+
Zentralrinde / Temporalrinde	8/9	7	0,639	-

B Paralysis agitans

N. caudatus / Putamen	6/6	5	0,091	-
N. caudatus / Frontalrinde	6/6	5	2,259	-
N. caudatus / Zentralrinde	6/6	5	2,022	-
N. caudatus / Temporalrinde	6/6	5	2,639	-
Putamen / Frontalrinde	6/6	5	3,470	+
Putamen / Zentralrinde	6/6	5	2,942	+
Putamen / Temporalrinde	6/6	5	4,414	++
Frontalrinde / Zentralrinde	6/6	5	0,866	-
Frontalrinde / Temporalrinde	6/6	5	0,318	-
Zentralrinde / Temporalrinde	6/6	5	1,041	-

C Postencephalitischer Parkinsonismus

Verglichene Regionen		n	Freiheits- grad	t	
N. caudatus	/Putamen	8/8	7	4,627	++
N. caudatus	/Frontalrinde	8/8	7	7,245	+++
N. caudatus	/Zentralrinde	8/8	7	4,652	++
N. caudatus	/Temporalrinde	8/8	7	3,918	++
Putamen	/Frontalrinde	8/8	7	3,266	+
Putamen	/Zentralrinde	8/8	7	2,575	+
Putamen	/Temporalrinde	8/8	7	1,210	-
Frontalrinde	/Zentralrinde	8/8	7	0,156	-
Frontalrinde	/Temporalrinde	8/8	7	0,927	-
Zentralrinde	/Temporalrinde	8/8	7	0,876	-

Tab. 10 : Ergebnisse des t-Tests nach WELCH (Vergleich zweier Mittelwerte); Huntingtonsche Chorea/Paralysis agitans (A), Huntingtonsche Chorea/postencephalitischer Parkinsonismus (B), Paralysis agitans/postencephalitischer Parkinsonismus (C).

A Huntingtonsche Chorea/Paralysis agitans

Verglichene Regionen		n	Freiheits- grad	t	
N. caudatus	/N. caudatus	9/6	13	0,621	-
Putamen	/Putamen	9/6	13	0,868	-
Frontalrinde	/Frontalrinde	9/6	13	0,223	-
Zentralrinde	/Zentralrinde	8/6	12	0,836	-
Temporalrinde	/Temporalrinde	9/6	13	1,428	-

B Huntingtonsche Chorea/postencephalitischer Parkinsonismus

N. caudatus	/N. caudatus	9/8	15	0,218	-
Putamen	/Putamen	9/8	15	1,462	-
Frontalrinde	/Frontalrinde	9/8	15	0,316	-
Zentralrinde	/Zentralrinde	8/8	14	0,499	-
Temporalrinde	/Temporalrinde	9/8	15	2,237	+

C Paralysis agitans/postencephalitischer Parkinsonismus

N. caudatus	/N. caudatus	6/8	12	0,900	-
Putamen	/Putamen	6/8	12	0,812	-
Frontalrinde	/Frontalrinde	6/8	12	0,126	-
Zentralrinde	/Zentralrinde	6/8	12	0,618	-
Temporalrinde	/Temporalrinde	6/8	12	0,667	-

Auch wenn sich die Mittelwerte der in den einzelnen Gehirnarealen ausgezählten eisenhaltigen Gliazellen bei den 3 verschiedenen Krankheiten nicht signifikant unterscheiden, überwiegen aber die Eisenwerte von N. caudatus und Putamen bei Huntingtonscher Chorea die bei beiden anderen Krankheiten erheblich. Auffällig ist auch die größere Differenz der Mittelwerte zwischen Striatum und Temporalrinde bei Huntingtonscher Chorea, die bei postencephalitischen Parkinsonismus und bei der Paralysis agitans wesentlich geringer ist (Abb. 2).

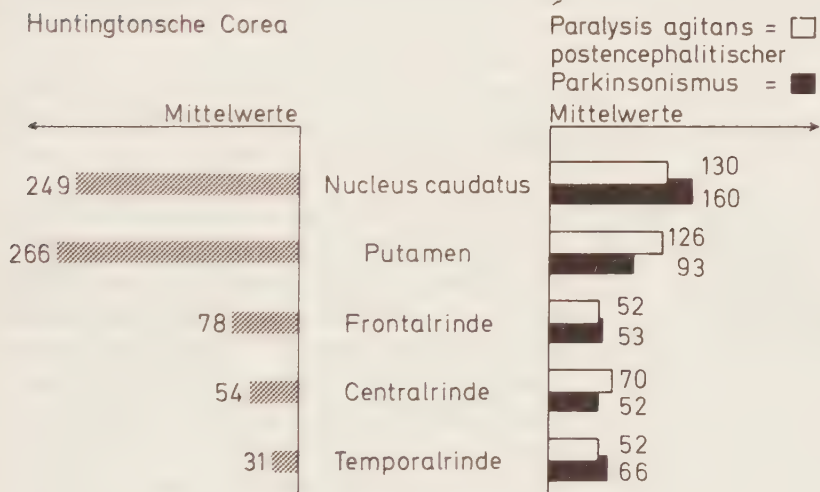


Abb. 2 : Mittelwerte der in den einzelnen (1x2 mm großen) Gehirnarealen ausgezählten eisenhaltigen Gliazellen bei Huntingtonscher Chorea, Paralysis agitans und postencephalitischem Parkinsonismus.

2. 3. 4 Subchorea, Chorea gravidarum, Chorea minor

Hier fällt zunächst auf, daß die Eisenwerte in keinem Fall so hoch sind wie bei der Huntingtonschen Chorea. Liegen bei dieser die Mittelwerte für Caudatum und Putamen bei 248,3 und bei 266,4, so gehen bei der Subchorea, Chorea gravidarum und Chorea minor selbst die Maximalwerte nicht über 156 bzw. 102 hinaus. Auch die starke Differenz der Werte zwischen Caudatum und Putamen einerseits und den Rindengebieten, die bei der Huntingtonschen Chorea auffällig ist, andererseits besteht hier nur in einem Fall von Subchorea (C12). In den übrigen Fällen ist das Eisen mehr gleichmäßig über die untersuchten Gebiete verteilt und erinnert eher an die Befunde bei Paralysis agitans.

2. 3. 5 Gesamtvergleich

Wie aus den Tabellen 11 und 12 hervorgeht, ist die Zahl der mit der Berliner Blau-Methode darstellbaren eisenhaltigen Gliazellen im Vergleich zu den mit der Turnbolls Blau-Methode darstellbaren sehr gering. Sie finden sich, wenn überhaupt, in allen Schnitten nur in den Gebieten des Nucleus caudatus und des Putamens. In den Rindengebieten sieht man keine mit der Berliner Blau-Methode anfärbbaren Gliazellen. Es besteht aber auch insofern keine Parallelität zwischen der Zahl der TB-Gliazellen und der Zahl der BB-Gliazellen, als sich in Schnitten mit relativ hohem Gehalt an TB-Glia-Fe keineswegs auch relativ viel BB-Glia-Fe findet. Aus den Tabellen 11 und 12 ergibt sich, daß in manchen Schnitten auf eine Zelle mit BB-Glia-Fe 2,5 TB-Glia-Fe kommen (Subchorea C15, Tab. 12), in anderen trotz hoher TB-Fe-Werte (H6 1963) überhaupt kein BB-Fe gefunden wird. Die Relationen BB/TB in Tab. 12 zeigen, daß weder Parallelen im Gesamt-Fe-Bestand bestehen, noch daß sich bei den einzelnen Hirnerkrankungen in dieser Hinsicht Besonderheiten finden.

Auch die Gesamtzahl der eisenhaltigen Nervenzellen in den Schnitten und die Besonderheiten ihrer Anfärbbarkeit lassen kein ordnendes Prinzip erkennen. Neben Schnitten mit relativ viel eisenhaltigen Nervenzellen finden sich bei der gleichen Krankheit solche mit nur wenigen oder gar keinen. In einigen Schnitten überwiegen die nach der TB-Methode angefärbten eisenhaltigen Nervenzellen die nach der BB-Methode dargestellten, in anderen Präparaten ist es, bei der gleichen Krankheit, gerade umgekehrt.

Es besteht auch keine Beziehung zwischen der Zahl der eisenhaltigen Gliazellen (BB+TB) und der Zahl der eisenhaltigen Nervenzellen. Tabelle 13 zeigt, daß - bei generellem, meist starkem Überwiegen der eisenhaltigen Gliazellen - viele Möglichkeiten bestehen, ohne daß ein bestimmtes Prinzip der Zuordnung, besonders zu bestimmten Krankheiten, besteht. In 7 Hirnschnitten fanden sich überhaupt keine mit der BB- oder TB-Methode anfärbbaren Nervenzellen!

Hervorzuheben ist weiterhin, daß sich eisenhaltige Nervenzellen - abgesehen von einem einzigen Fall - nur im Striatum fanden! Die erwähnte Ausnahme betrifft den Fall C15 von Subchorea, wo sich in der Zentralrinde 8 nach der Turnbills Blau-Methode dargestellte eisenhaltige Nervenzellen beobachten ließen.

Tab. 11 : Gesamtzahlen eisenhaltiger Glia- und Nervenzellen in N. caudatus, Putamen, Frontal-, Zentral- und Temporalrinde.

Huntingtonsche Chorea

	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9
Glia (TB)	96	408	492	1251	924	1963	641	14	252
Glia (BB)	0	0	0	8	11	0	8	0	0
Nerven (TB)	2	2	4	23	60	25	5	0	2
Nerven (BB)	0	3	1	11	15	0	8	0	0

Paralysis agitans

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Glia (TB)	913	513	467	271	173	240
Glia (BB)	5	99	2	0	0	35
Nerven (TB)	71	0	4	0	0	0
Nerven (BB)	56	8	19	0	77	45

postencephalitischer Parkinsonismus

	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8
Glia (TB)	347	439	539	584	259	646	441	139
Glia (BB)	1	0	76	0	0	32	0	0
Nerven (TB)	0	2	4	0	0	27	0	0
Nerven (BB)	5	0	13	0	0	55	0	0

	<u>Subchorea</u>		<u>Ch. gravid.</u>	<u>Ch. minor</u>
Glia (TB)	4444	439	533	322
Glia (BB)	177	32	0	8
Nerven (TB)	8	0	0	0
Nerven (BB)	152	58	0	1

Tab. 12 : Verhältnis der Häufigkeit von mit der Berliner Blau- und mit der Turnbolls Blau-Methode dargestellten eisenhaltigen Gliazellen in diversen Hirnschnitten. (KD = Krankheitsdauer, StA = Sterbealter)

Relation BB/TB	absolute Werte	♂ ♀	Krankheit		KD	StA
1/ 2,5	177/444	♀	Subchorea	C15	-	77
1/ 5,2	99/513	♂	P	2	10	67
1/ 6,6	32/211	♀	Subchorea	C12	leb.lg.	89
1/ 6,9	35/240	♀	P	6	-	88
1/ 7,1	76/539	♂	E	3	5	68
1/20	32/646	♂	E	6	8	64
1/40	8/322	♀	Chorea minor		-	54
1/80	8/641	♀	H	7	5	72
1/84	11/924	♂	H	5	-	65
1/156	8/1251	♂	H	4	-	50
1/183	5/913	♂	P	1	-	78
1/233	2/467	♀	P	3	4	82
1/347	1/347	♂	E	1	11	65

In weiteren 14 Hirnschnitten fanden sich keine mit Berliner Blau darstellbaren Gliazellen.

Tab. 13 : Verhältnis der Häufigkeit von mit Turnbulls und Berliner Blau darstellbaren eisenhaltigen Nervenzellen zu den nach beiden Methoden darstellbaren eisenhaltigen Gliazellen.

Relation Nerven/Glia	absolute Werte Nerven/Glia	♂ ♀	Krankheit		KD	StA
1/ 2,2	77/173	♀	P	5	5	71
1/ 3,9	160/621	♀	Subchorea	C15	-	77
1/ 4,2	58/243	♀	"	C12	leb.lg.	89
1/ 6,1	45/275	♀	P	6	-	88
1/ 7,2	127/918	♂	P	1	-	78
1/ 8,3	82/678	♂	E	6	8	64
1/12,5	75/935	♂	H	5	-	65
1/20	23/469	♀	P	3	4	82
1/36	17/615	♂	E	3	5	68
1/37	44/1259	♂	H	4	-	50
1/48	2/96	♂	H	1	-	61
1/50	13/649	♀	H	7	5	72
1/70	5/349	♂	E	1	11	65
1/76	8/612	♂	P	2	10	67
1/78	25/1963	♂	H	6	-	52
1/82	5/408	♂	H	2	-	57
1/98	5/492	♂	H	3	-	46
1/126	2/252	♂	H	9	16	54
1/220	2/439	♀	E	2	11	32
1/330	1/330	♀	Chorea minor		-	54

In weiteren 7 Hirnschnitten von Patienten mit Huntingtonscher Chorea (H8), Paralysis agitans (P4), postencephalitischen Parkinsonismus (E4, E5, E7, E8) und Chorea gravidarum fanden sich keine mit Turnbulls oder Berliner Blau angefärbten Nervenzellen.

3. Abschließende Besprechung

Unsere Berechnungen ergeben bei der gleichen Erkrankung durchaus statistisch relevante Unterschiede im Eisengehalt zwischen verschiedenen Hirnregionen (Tab. 9). Diese Differenzen sind bei der Huntingtonschen Chorea und Paralysis agitans besonders zwischen Putamen und Großhirnrinde, beim postencephalitischen Parkinsonismus stärker zwischen N. caudatus und Hirnrinde ausgeprägt. Außerdem fällt auf, daß bei der Huntingtonschen Chorea und bei der Paralysis agitans kein nennenswerter Unterschied zwischen N. caudatus und Putamen, ein deutlicher dagegen beim postencephalitischen Parkinsonismus nachweisbar ist. Während das Verhältnis zwischen Putamen und Frontal- bzw. Zentralrinde bei allen drei Erkrankungen gleichmäßig schwach signifikante Unterschiede aufweist, ist der Eisengehalt in Putamen und Temporalrinde bei der Huntingtonschen Chorea und Paralysis agitans signifikant verschieden, beim postencephalitischen Parkinsonismus dagegen nicht.

Beim direkten Vergleich zwischen gleichen Hirnregionen ergeben sich weitgehend keine statistisch sicherbaren Unterschiede zwischen Huntingtonscher Chorea, Paralysis agitans und postencephalitischem Parkinsonismus (Tab. 10). Lediglich im Eisengehalt der Temporalrinden unterscheiden sich Huntingtonsche Chorea und postencephalitischer Parkinsonismus schwach signifikant. Es muß sich folglich bei der Vermehrung des intrazellulären Eisens um eine sekundär bedingte Veränderung handeln, die ätiologisch unspezifisch ist. Immerhin erhebt sich die Frage, von welchen Faktoren das Verteilungsmuster des Eisens beeinflußt sein könnte und welchen Beweiswert es in einem phänogenetischen Indizienverfahren hat.

Eine Abhängigkeit der Hirneisenbefunde von Alter und Geschlecht ist bei den von uns untersuchten Erkrankungen augenscheinlich nicht gegeben (Abb. 3). Zur Dauer des Krankheitsgeschehens war eine Beziehung ebenfalls nicht zu sichern.

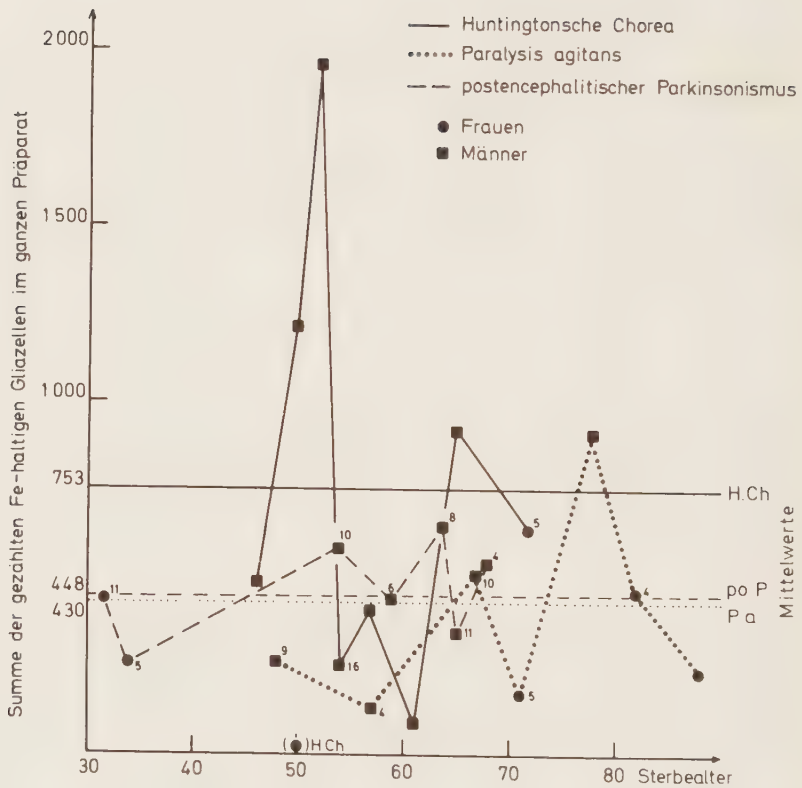


Abb. 5 Summe der gezählten Fe-haltigen Gliazellen im ganzen Präparat (= 8 Untersuchungsfelder) in Abhängigkeit zu Alter und Geschlecht. Die Erkrankungsdauer ist, soweit bekannt, neben dem einzelnen Fall notiert. Der eingeklammerte Wert (H.Ch.) wurde zwar in der Mittelwertsberechnung aus zeichentechnischen Gründen, aber nicht in die Kurve mit einbezogen.

Auch die Versorgungsgebiete der großen Hirngefäße lassen keine groben Unterschiede erkennen (Abb. 4). Das verdient festgehalten zu werden, weil cerebrale Gefäßerkrankungen und Gefäßverschlüsse manchmal zu einem choreatischen Syndrom führen (ERBSLÖH, 1963; HEARN u. ROPER-HALL, 1961; LAMERS, 1939; OEPEN, 1966; RADEMECKER, 1963), weil außerdem bei manchen Formen der Chorea cerebrale Durchblutungsstörungen für die Pathogenese mitbestimmend sein können (OEPEN, 1966) und weil die Arteriae lenticulostriatae (primär oder sekundär?) bei der Huntingtonschen Chorea - arteriographisch in vivo nachweisbar (FAHN) - dünner und kürzer werden.



Abb. 4 : Vaskularisationsschema des Großhirns
(aus LAZORTHES, G.: Vascularisation
et circulation cérébrale. Masson,
Paris 1961).

- | | | |
|---|---|-------------------------------|
| 1 | = | Gebiet d. A. cerebri anterior |
| 2 | = | " " " " media |
| 3 | = | " " " " posterior |
| 4 | = | " " " chorioidea ant. |
| 5 | = | " " " " post. |
| 6 | = | " " " communicans post. |

Sicher bedarf die Frage der Abhängigkeit cerebraler Funktions- und Strukturveränderungen bei der Huntingtonschen Chorea wie bei M. Parkinson (dessen arteriosklerotische Variante nach HASSLER ein eigenes Schädigungsmuster aufweist) noch weiterer Klärung.

Einen Hinweis in diese Richtung gibt auch die Tatsache, daß sich in allen untersuchten Fällen eine Beziehung vieler Gliazellen zur Nähe von Kapillaren beobachten läßt, die häufiger auch selbst stärker mit Eisen beladen sind. Auch um angeschnittene kleine Arterien und Arteriolen findet sich in drei Fällen von Huntingtonscher Chorea eine stärkere Konzentration eisenbeladener Glia- und Nervenzellen im N. caudatus und Putamen, wobei bemerkenswert ist, daß um diese Gefäße das Gewebe in der Art eines Status spongiosus aufgelockert scheint.

Auf die Tatsache, daß bei mit diffusum Parenchymschwund einhergehenden Prozessen eine vermehrte Eisenspeicherung in den Oligodendroglia stattfindet und daß dort, wo die Eisenspeicherung einen bestimmten Grad erreicht hat, auch eisenhaltige Hortegazellen und Astrocyten bevorzugt in der Nachbarschaft von Gefäßen zu finden sind, wurde schon von METZ hingewiesen. Diese Beobachtung würde dem oben beschriebenen Befund entsprechen. Hierbei stellt sich die Frage, ob wohl den Astrocyten und Hortegazellen eine Abtransportfunktion für das Eisen zukommt, wenn in den Oligodendroglia die Eisenspeicherung ein gewisses Maß überschritten hat. Von Interesse wäre es auch zu wissen, warum bei der Chorea gerade die Oligodendroglia vermehrt Eisengranula enthält, während sich das Paralyseeisen fast ausschließlich in den Hortegazellen findet. Ursächlich könnte es sich hierbei um Veränderungen im Stoffwechsel handeln, die je nach Krankheit die eine oder die andere Gliazellart betreffen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei cerebralen Blutungen, wo ja primär keine Erkrankung des Gehirns vorliegt, alle drei Gliaarten das Eisen aufnehmen.

Bei dem Eisen in den 54 untersuchten Hirnschnitten aus der Vogtschen Sammlung handelt es sich sicherlich nicht um Blutzersfallseisen, da sich in der Umgebung der Untersuchungsfelder keine Zeichen einer cerebralen Blutung finden und die Anwesenheit von eisenhaltigen Zellen streng auf die Großhirnrinde und das Striatum beschränkt ist, während andernfalls auch in der weißen Substanz Eisenablagerungen hätten beobachtet werden müssen.

Übereinstimmend nimmt in allen Präparaten die Zahl der eisenhaltigen Zellen des N. caudatus in der Nähe der Ventrikelwand ab. In der Hirnrinde scheint die Anzahl der eisenhaltigen Zellen in den weiter vom Mark weggelegenen Rindengebieten geringer zu sein, eine Beobachtung, die der von GELLERSTEDT gemachten entspricht. Ob sich dieser Befund mit der kapillären Versorgung der betreffenden Gebiete - die an den Seitenventrikel grenzenden Gebiete des N. caudatus werden zusätzlich von Gefäßästen aus dem Plexus chorioideus versorgt (DE REUCK, 1970) - oder durch Diffusion erklären läßt, mag dahingestellt sein.

Bei der Huntingtonschen Chorea handelt es sich um einen rein degenerativen, nicht entzündlichen Prozeß, der das Nervensystem in seiner Gesamtheit erfassen kann. Der Schwerpunkt des pathologischen Geschehens liegt im Corpus striatum und der Hirnrinde. Innerhalb des Striatums ist der N. caudatus in der Regel schwerer von den degenerativen Veränderungen betroffen als das Putamen. Die Hirnrinde scheint bevorzugt im Lobus frontalis von der Atrophie befallen zu sein (BRUYN, 1968; HALLERVORDEN, 1957).

Bestünde eine einfache Beziehung der Hirn-Fe-Befunde zu Gebieten, die besonders geschädigt sind, so müßten sich in den oben genannten Strukturen regelmäßig deutlich mehr eisenhaltige Zellen finden als in anderen vergleichbaren Gebieten, im N. caudatus mehr als im Putamen, in der Frontalrinde mehr

als in der Temporal- oder Zentralrinde. Tatsächlich läßt sich in allen Fällen von Huntingtonscher Chorea (bis auf das Gehirn H9) die stärkste Eisenkonzentration im Striatum ausmachen. Zwischen N. caudatus und Putamen differiert der Gehalt an eisenhaltigen Zellen in fünf Präparaten deutlich, wobei sowohl das eine als auch das andere Gebiet mehr mit Eisengranula beladene Zellen enthalten kann. In den vier übrigen Fällen entsprechen sich die Werte in etwa und auch die Mittelwerte der für beide Bezirke ausgezählten eisenhaltigen Gliazellen unterscheiden sich nicht signifikant, so daß man wohl kaum von einer regelmäßig und typisch stärkeren Eisen-speicherung in einem dieser Gebiete sprechen darf.

Für die Frontalrinde ergeben sich beider Huntingtonschen Chorea höhere Mittelwerte als für die Zentral- und Temporalrinde, die sich mit der für gewöhnlich stärkeren Schädigung des Frontallappens erklären ließe. Statistisch besteht jedoch nur zwischen Frontal- und Temporalrinde eine schwach signifikante Differenz, die, auch in Anbetracht der geringen Anzahl von Fällen, nicht mit Sicherheit einen Unterschied beweist.

Daß der Gehalt an eisenhaltigen Zellen im Striatum höher ist als in der Hirnrinde, läßt sich im übrigen nicht ohne weiteres als eine Folge stärkerer Schädigung des Striatums deuten: Das Striatum (zweite Gruppe nach SPATZ) enthält schon unter normalen Umständen mehr Eisen als die Hirnrinde (dritte Gruppe nach SPATZ); und während bei Prozessen mit diffusem Parenchymschwund in den Zentren der zweiten Gruppe eine mäßige Menge eisenhaltiger Zellen als pathologisch anzusehen ist, sind in den Zentren der dritten Gruppe schon vereinzelt Körnchen mit Eisen bemerkenswert (METZ, 1926).

Die Frage, weshalb sich im Striatum in manchen Fällen von Huntingtonscher Chorea äußerst starke, in anderen Fällen aber nur verhältnismäßig schwache Eisenkonzentrationen finden, ließe sich am einfachsten mit dem Grad der Atrophie beantworten. Aber auch in diesem Punkte scheinen die Verhältnisse

nicht so klar zu liegen. So finden sich im N. caudatus von H9 trotz ausgeprägter Atrophie - er war zu einer Lamelle von nicht mehr als zwei Millimeter zusammengeschrumpft - überraschend wenig eisenhaltige Zellen. Möglicherweise liegt die Ursache hierfür im starken Zellschwund bei fortgeschrittenem Stadium der Atrophie.

Die Eisenbefunde bei Morbus Parkinson unterscheiden sich von denen bei Huntingtonscher Chorea zwar nicht statistisch signifikant, aber doch auffällig dadurch, daß sie im Striatum im Durchschnitt nicht so hoch sind und daß in den Rindengebieten eine Abstufung im Eisengehalt von der Frontal- zur Temporalrinde hin fehlt (Abb. 2). Ein weiterer Unterschied, der allein den postencephalitischen Parkinsonismus betrifft, liegt in dem bei dieser Krankheit deutlich höheren Eisengehalt des N. caudatus gegenüber dem Putamen. Die genannten Differenzen könnten darauf beruhen, daß der Faktor, der zur vermehrten Eisenspeicherung in Glia und Nervenzellen führt, von Schädigungsmuster und Intensität abhängig ist. Dafür spräche erstens, daß der Schwerpunkt des pathologischen Geschehens bei der Paralysis agitans nicht im Corpus striatum liegt, somit auch geringere Eisenwerte als für die Huntingtonsche Chorea zu erwarten sind und zweitens die höheren Eisenwerte in der Frontalrinde bei Huntingtonscher Chorea gegenüber der Temporalrinde, die ja auch vergleichsweise weniger geschädigt ist. Daß sich im Einzelfall bei der Paralysis agitans und beim postencephalitischen Parkinsonismus ähnlich hohe Eisenablagerungen und Verteilungen wie bei der Huntingtonschen Chorea finden, widerlegt diese Annahme keineswegs, da ja Schädigungsgrad und -lokalisation nicht immer lehrbuchmäßig vorhanden sind.

Unter den Faktoren, die das Verteilungsmuster des Eisens beeinflussen können, sind auch biochemische Verhältnisse zu berücksichtigen. So ist beim Parkinsonsyndrom ein erniedrigter Dopamingehalt im N. caudatus, Putamen und in der Substantia nigra sichergestellt, der auf einer unzureichenden Synthese des Dopamins zu beruhen scheint. Der Antagonismus, der zwischen

Parkinsonscher und Huntingtonscher Krankheit besteht, ist auch pharmakodynamisch beeindruckend. So zeigen bestimmte, pharmakologisch und therapeutisch genutzte Stoffe (wie L-Dopa, Atropin, Skopolamin usw.) bei Morbus Parkinson einen therapeutisch positiven Effekt, während sie bei Choreatikern eine Zunahme der choreatischen Bewegungsunruhe bewirken können. Auf der anderen Seite verstärkt alpha-Methyl-p-Tyrosin, das die Synthese von Tyrosin zu L-Dopa hemmt, die Akinese bei Parkinsonismus, während es bei Choreatikern eine Sedierung der Bewegungsunruhe verursacht (W. BIRKMAYER u. M. MENTASTI, 1967). Eine Parallelität zwischen Dopamin- und Eisengehalt besteht jedoch nicht: Bei beiden Erkrankungen kann der Eisengehalt des Gehirns gegenüber dem Gesunden erheblich gesteigert sein!

Geht man davon aus, daß die vermehrte Eisenablagerung ihre Ursache in einem Erlahmen der Zelltätigkeit in weiten Bereichen des ZNS hat, stellt sich die Frage, ob dieses Erlahmen primär und mit unterschiedlichen Folgen für den Hirnstoffwechsel verbunden ist oder ob primäre Störungen des Stoffwechsels biogener Amine verschiedener Art vorliegen, die dann zu einem ähnlichen Erlahmen führen.

Im normalen Gehirn kommt das Eisen in hochdisperser Lösung als Ferrioxhydroxyhydrat vor. Nach der Intensität der Eisenreaktion an unfixiertem Hirnmateriale kann man mit SPATZ vier Gruppen von eisenhaltigen Zentren unterscheiden. Lediglich im Pallidum, in der Substantia nigra und im Striatum findet es sich zusätzlich als feingranuläre Speicherung an intrazelluläre Protoplasmagranulationen gebunden. Es soll sich hierbei um Ferritin, eine Eiseneiweißverbindung ohne Kohlenhydrat- und Lipoidkomponente handeln. Durch Berechnungen wurde ermittelt, daß dieses physiologische Gehirneisen nicht mit dem Ferment-eisen der Warburgschen Atmungsenzyme identisch ist (SCHOLZ). Auffällig ist jedoch die von LEEMANN und PICHLER beschriebene Parallelität zwischen Eisen- und Lactoflavingehalt der verschiedenen Zentren, die immer wieder zu Vermutungen über die

Bedeutung des physiologischen Gehirneisens im Rahmen einer besonders intensiven Zellatmung dieser Gebiete Anlaß gibt. Von Interesse war es deshalb zu wissen, ob sich der Eisengehalt verschiedener Zentren in Beziehung zur Vulnerabilität der einzelnen Hirnstrukturen bei cerebralen Anoxien, wie sie bei SCHOLZ beschrieben ist, setzen läßt. Tabelle 14 zeigt aber, daß anscheinend keine Zusammenhänge zwischen Eisenreichtum und Anfälligkeit gegen O₂-Mangelzustände bestehen.

Tab. 14 : Eisengehalt und Vulnerabilität verschiedener Hirngebiete durch O₂-Mangel (nach SCHOLZ).

Eisenhaltige Zentren	Fe granulär (physiol.)	Vulnerabilitätsordnung bei O ₂ -Mangel		
		Zirkulationsstopp	schnell eintretende hypoxäm. Anoxie	chron. Hypoxämie
I. Pallidum	+	+	+++	+++
Subst.nigra	+			++
II. Striatum	+	+	+++	++
N. ruber	-			
N.dentatus	-			+++
C.subthalam.	-	+		+++
III. Thalamus	-			
Großhirnrinde	-	+++	+++	+
Kleinhirnrinde	-	+++	+++	
IV. Olivia inf.	-			++
Spinalggl.	-			
Rückenmarksgrau	-			

Die Tatsache, daß im Senium, wo es allmählich zur Abnahme des cerebralen O₂-Verbrauchs und des cerebralen Minutenvolumens (CMV) kommt (G. LAZORTHES), auch eine vermehrte "diffuse Durchtränkung und granuläre Eisenspeicherung" zu finden ist (GELLERSTEDT), läßt ähnliche Vorgänge bei vorzeitigen Alterungsprozessen, wie Chorea und Morbus Parkinson, vermuten, die zur vermehrten Eisenspeicherung führen. Von Interesse wäre es deshalb zu wissen, ob die Herabsetzung des cerebralen

O2-Verbrauchs und des CMV im Senium bevorzugt das Endhirn betrifft und ob vielleicht auch bei der Huntingtonschen Chorea und bei M. Parkinson das CMV speziell in den jeweils geschädigten Gebieten vermindert ist.

4. Zusammenfassung

Die Untersuchung der 54 Großflächenhirnschnitte aus der Vogtschen Sammlung ergab, daß es sowohl bei genetisch als auch bei entzündlich bedingter Chorea und Morbus Parkinson zu ähnlicher Vermehrung des intrazellulären Eisens kommt.

Im Mittel erreicht die Vermehrung des feingranulär gespeicherten Eisens im Striatum bei der Huntingtonschen Chorea die höchsten Werte; für den Morbus Parkinson liegt sie deutlich, aber statistisch nicht signifikant niedriger. Eine Bevorzugung des N. caudatus oder des Putamens läßt sich bei Huntingtonscher Chorea und Paralysis agitans nicht erkennen. Im Falle des postencephalitischen Parkinsonismus ist der N. caudatus deutlich stärker betroffen als das Putamen.

Die Rindengebiete enthalten bei allen drei Krankheiten weniger Eisen als das Striatum, besonders markant bei der Huntingtonschen Chorea. Hier scheint außerdem eine geringe Bevorzugung der Frontalrinde vorzuliegen.

Im Einzelfall läßt sich an Hand der Eisenbefunde keine Aussage über die Krankheitszugehörigkeit machen. Bei allen drei Krankheiten kann die intrazelluläre Eisenspeicherung stark oder nur verhältnismäßig schwach ausgeprägt sein. Extrem hohe Eisenkonzentrationen im Striatum lassen sich bei der Huntingtonschen Chorea allerdings im Durchschnitt häufiger beobachten als bei den anderen untersuchten Krankheiten.

5. Literatur

- Birkmayer, W. u. M. Mentasti: Weitere experimentelle Untersuchungen über den Catecholaminstoffwechsel bei extrapyramidalen Erkrankungen (Parkinson- und Chorea-Syndrom). Arch. Psychiat. u. Z. ges. Neurol. 210, 29-35 (1967)
- Bruyn, G.W.: Huntington's Chorea - History, Clinical and Laboratory Synopsis. Handbook of Clinical Neurology Bd. 6, Kap. 13, 331-342, Hrsg. Vinken, P.J. and G.W. Bruyn, North-Holland Publ. Comp. Amsterdam (1968)
- De Reuck, J.: Arterial vascularisation and angioarchitecture of the nucleus caudatus in human brain. Europ. Neurol. 5, 130-136 (1971)
- Dietzel, P.B. u. M. Taubert: Untersuchungen am Gehirneisen. Verh. dtsch. Ges. Path. 38. Tagg., S. 321 (1954)
- Erbslöh, F.: Differentialdiagnose der Stoffwechselerkrankungen des ZNS. In: Differentialdiagn. neurol. Krankheitsbilder (G. Bodechtel), S. 592-705. Stuttgart: Thieme (1963)
- Fahn, S.: Vortrag auf dem Centennial Symposium on Huntington's Chorea. Columbus, Ohio, März 1972
- Gellerstedt, N.: Zit. nach Scholz
- Hallervorden, J.: Erkrankungen mit vorwiegender Lokalisation im extrapyramidalen Apparat. Huntingtonsche Chorea. In: Hdb. spez. path. Anat. Histol. (O. Lubarsch, H. Henke, R. Rössle) Bd. 13, 1. Teil A. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer (1957)
- Hassler : Zur Pathologie der Paralysis agitans und des postencephalitischen Parkinsonismus. J. Psychol. 48, 387 (1937)
- Hearn, G.W. u. M.J. Roper-Hall: Obstruction of central retinal artery associated with Chorea. Brit. med. J. 2, 684 (1961)

- Kendell, M.G. u. A. Stuard: The advanced theory of statistics. Bd. 2, S. 146-148 (London, 1961)
- Lamers, D.M.: Über die Beziehung der Arteriosklerose zur Huntingtonschen Chorea.
Med. Diss. Münster 1939;
Allg. Z. Psychiat. 111, 278-299 (1939)
- Lazorthes, G.: Vascularisation et circulation cérébrale.
Paris: Masson (1961)
- Leemann, H. u. E. Pichler: Über Lactoflavingehalt und Gewebsatmung im Gehirn.
Klin. Wschr. 1941, S. 36-40
- Lewey, F.H. u. S.R. Govons: Zit. nach Scholz
- Metz, A.: Die drei Gliazellarten und der Eisenstoffwechsel.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 100, 428 (1926)
- Müller, M.: Über physiologisches Vorkommen von Eisen im Zentralnervensystem.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 77, 519-535 (1922)
- Neumann, M.: Zit. nach Scholz
- Oepen, H.: Klinisch-genetische Untersuchung zur Phänogenese der Huntingtonschen Chorea.
Habil.-Schr. aus dem Institut f. Humangenetik, Marburg 1966
- Rademecker, M.: Hemichorea et occlusion de l'artère carotide interne.
Acta neurol. belg. 63, 950 (1963)
- Reiser, K.A.: Über eisenhaltige Granula der Nervenzellen.
In: Hdb. mikrosk. Anat. d. Menschen (W. v. Möllendorf, W. Bargmann) Bd. 4, 4. Teil, S. 393-395. Springer 1959
- Scholz, W.: Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturphysiologische Daten.
In: Hdb. spez. path. Anat. Histol. (O. Lubarsch, H. Henke, R. Rössle) Bd. 13, 4. Teil A, S. 234-237.
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957

Rothlin, E. u. E. Undritz: Zit. nach Reiser

Scholz, W.: An nervöse Systeme gebundene Kreislaufschäden.

In: Hdb. spez. path. Anat. Histol. (O. Lubarsch, H. Henke, R. Rössle) Bd. 13, 1. Teil B, S. 1326.

Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957

Spatz, H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems.

Z. ges. Neurol. Psychiat. 77, 261-391 (1922)

Spatz, H.: Über Stoffwechseleigentümlichkeiten in den Stammganglien.

Z. ges. Neurol. Psychiat. 78, 641-649 (1922)

Stein, F.: Über den quantitativen Eisennachweis im extrapyramidal-motorischen System des Menschen.

Z. ges. Neurol. Psychiat. 85, 615 (1923)

Studer, A.: Zit. nach Reiser

Terplan, K.: Zur pathologischen Anatomie der chronisch progressiven Chorea.

Virchows Arch. path. Anat. 252, 146 (1924)

Timm, F.: Der histochemische Eisennachweis.

Histochemie 2, 143-149 (1960)

Volland, W. u. W. Pribilla: Über die Siderinpigmente.

Klin. Wschr. 1955, S. 145-151.

Quellenverzeichnis

Bibliothek des Anatomischen Institutes der
Universität Marburg.

Bibliothek des Pathologischen Institutes der
Universität Marburg.

Bibliothek der Psychiatrischen und Nervenlinik
Marburg.

Universitätsbibliothek Marburg.

Staatsbibliothek Marburg.

Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials danke ich Herrn Prof. Dr. A. Hopf, Leiter des Hirnforschungsinstitutes in Düsseldorf, Herrn Prof. Dr. H. Solcher, Oberarzt an der Psychiatrischen und Nervenlinik der Marburger Universität und Herrn Prof. Dr. W. Hort, Direktor des Pathologischen Institutes der Universität Marburg.

Herr Prof. Dr. P. Ihm, Direktor des Marburger Institutes für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation, war mir freundlicherweise bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse behilflich.

Zu danken habe ich auch Frau Prof. Dr. G. Ludwig für die großzügig gewährte Überlassung eines Arbeitsplatzes und für ihre freundliche Hilfe.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Oepen, Dekan der Medizinischen Fakultät, der mir die Anregung zu dieser Dissertation gab und immer bereit war, mir bei auftretenden Schwierigkeiten wertvolle Ratschläge zu geben.

Lebenslauf

Am 17.10.1946 wurde ich als Tochter des Wissenschaftlichen Direktors und Professors Dr. med. Dr. rer. nat. Curt Heinz Schwietzer und seiner Ehefrau Dr. med. Dr. med. dent. Erika, geb. Balssen, in Hamburg geboren.

Von Ostern 1953 bis Herbst 1955 besuchte ich die Volksschule in Hamburg, anschließend bis Ostern 1959 die Volksschule in Berlin. Nach anderthalb Jahren Schulzeit am dortigen Marie-Curie-Gymnasium wechselte ich auf das Friedrich-Ebert-Gymnasium in Berlin über, wo ich Ostern 1966 am mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig dieser Schule das Abitur bestand.

Im Sommer desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Freien Universität Berlin. Da ich keinen Studienplatz an der Medizinischen Fakultät erhielt, war ich zunächst für ein Semester Studentin der Naturwissenschaftlichen Fakultät und konnte erst danach mit dem Medizinstudium beginnen. Im April 1967 habe ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1968 die ärztliche Vorprüfung abgelegt. Die ersten zwei klinischen Semester studierte ich an der Georg-August-Universität in Göttingen, anschließend ab Sommersemester 1970 an der Philipps-Universität Marburg, wo ich am 27.6.1972 das Staatsexamen bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten

in Berlin:

Clemens, Engel, Gauer, Grüsser, Günther, von Herrath,
Jacobi, Jahr, Manecke, Peters, Reinert, Schütte, Schwarz,
Stein, Wiemer, Wilking

in Göttingen:

Creutzfeld, Denden, Erdmann, Frischkorn, Fuchs, Hilfrich,
Kochsiek, Linzbach, Peiper, Schmidt, Schwidder, Söling,
Thomssen, Truss

in Marburg:

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Exner, Fried-
rich, Graul, Hamm, Hess, Heuser, Hildebrand, Hort, Hupe,
Jacob, Koransky, Linneweh, Mann, Oepen, Rohen, Schermuly,
Schleyer, Seidel, Straub, Strohmeier, Voss, Wendt.

